PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61N 1/30 — A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 96/17648**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juni 1996 (13.06.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/04660

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. November 1995 (27.11.95)

(30) Prioritätsdaten:
94810714.9 9. December 1994 (09.12.94) EP
(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: DE usw.

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: CIBA-GEIGY AG [CH/CH]; Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: EFFENHAUSER, Carlo, Stefan [DE/DE]; Schutzackerstrasse 18, D-79756 Weil am Rhein (DE). MANZ, Andreas [CH/CH]; Bückenweg 43, CH-4126 Bettingen (CH).

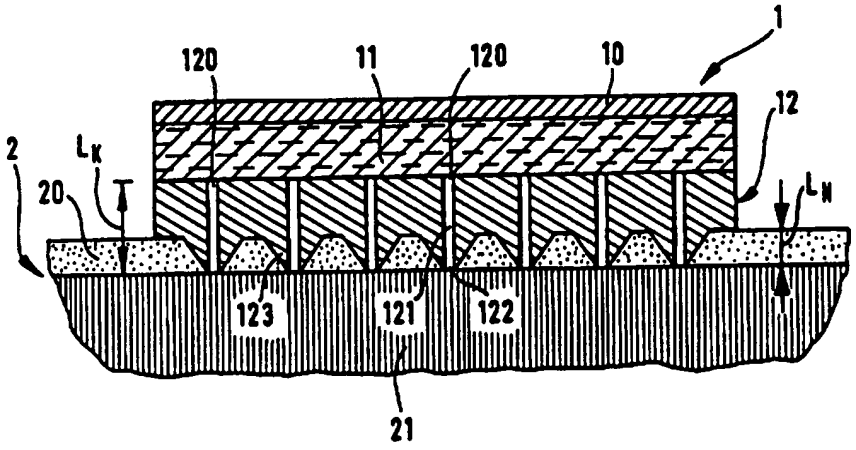
(74) Gemeinsamer Vertreter: CIBA-GEIGY AG; Patentabteilung, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: TRANSDERMAL SYSTEM

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES SYSTEM



(57) Abstract

A transdermal system (1) for delivering a substance through the skin (2) has a reservoir (11) which stores the substance for delivery and a transfer device which in operation is connected to both the reservoir and the skin by means of passage openings. This transfer device comprises a sheet substrate (12) with up to about 30 % porosity. When the substance is delivered using an electrical field, the substrate sheet is a poor electrical conductor or essentially a nonconductor.

(57) Zusammenfassung

Ein transdermales System (1) zum Transport einer Substanz durch die Haut (2) weist ein Reservoir (11), in welchem die zu transportierende Substanz gespeichert ist, sowie eine Transfereinrichtung, die im Betriebszustand sowohl mit dem Reservoir als auch mit der Haut mittels Durchtrittsöffnungen in Verbindung steht, auf. Diese Transfereinrichtung umfasst eine Substratplatte (12), deren Porosität bis zu etwa 30 % beträgt. Im Falle des Substanztransports mittels eines elektrischen Felds ist die Substratplatte elektrisch schlecht leitfähig bzw. im wesentlichen nicht leitfähig.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Transdermales System

Die Erfindung betrifft ein transdermales System gemäss dem Oberbegriff des unabhängigen Patentanspruchs.

Bei der Verabreichung von Substanzen kann grundsätzlich zwischen invasiven Systemen und nicht-invasiven Systemen unterschieden werden. Invasive Systeme zeichnen sich ganz wesentlich dadurch aus, dass mit ihnen die Haut, insbesondere die äusserste Hautschicht - das sogenannte *stratum corneum* - deutlich durchdrungen und zumindest in darunterliegende Hautschichten eingedrungen wird, wenn diese nicht sogar selbst noch durchdrungen werden (z.B. bei intravenösen oder intramuskulären Injektionen). Diese Art der Verabreichung erfolgt üblicherweise mittels einer gewöhnlichen Injektionsnadel.

Die nicht-invasiven Systeme zeichnen sich dadurch aus, dass sie gerade eine solche Durchdringung nicht aufweisen. Ein typischer Vertreter für solche nicht-invasiven Systeme sind die transdermalen Pflaster. Transdermale Systeme, insbesondere die transdermalen Pflaster, sind heutzutage gängige Darreichungsformen für viele Arten von Substanzen, insbesondere auch für pharmazeutisch wirksame Stoffe oder Stoffgemische. Die wesentliche Wirkungsweise solcher Systeme besteht darin, aus einem Reservoir durch die Haut hindurch eine bestimmte Menge einer gewünschten Substanz einem Patienten zu verabreichen.

Ein ganz typischer Vertreter für nicht-invasive transdermale Systeme ist das ganz konventionelle transdermale Pflaster. Die Verabreichung der Substanz erfolgt derart, dass die Substanz aus dem Reservoir entweder selbsttätig durch die Haut hindurch diffundiert (treibende Kraft: Konzentrationsgradient) oder z.B. iontophoretisch durch die Haut hindurch transportiert wird, das heisst mittels eines in der Regel mit Hilfe von Elektroden erzeugten elektrischen Feldes (Spannungsgradient). Grundsätzlich kann der Stofftransport auch durch andere treibende Kräfte hervorgerufen werden, wie z.B. durch zeitlich konstante oder variable Druckgradienten.

Transdermale Pflaster, bei denen die zu verabreichende Substanz aus dem Reservoir selbsttätig durch die Haut hindurch diffundiert, erlauben in der Praxis nur die Verabreichung von geringen Mengen einer Substanz pro Zeiteinheit, da einfach der Diffusionsprozess über die natürlichen Kanäle der Haut (Talg- und Schweissdrüsen, inter- und transzelluläre Transportwege, Haarfollikel) langsam abläuft. Speziell bei den mittels der Gentechnologie herstellbaren pharmazeutisch wirksamen Proteinen und Peptiden, aber auch bei anderen pharmazeutisch wichtigen Substanzklassen wie z.B. Oligonukleotiden und Kohlenhydraten, ist dies vor allem auch dadurch begründet, dass es sich dabei um grosse, polare und in der Regel geladene hydrophile Moleküle handelt. Die Hydrophilizität beschränkt aber den Transport durch das sehr lipohile *stratum corneum* ganz erheblich.

Andererseits sind solche Proteine und Peptide praktisch nicht oral verabreichbar. Das liegt daran, dass sie entweder im Gastrointestinaltrakt schon zersetzt werden oder so verändert werden, dass die gewünschte pharmazeutische Wirkung nicht mehr eintritt, oder dass sie durch die Leber entsprechend zersetzt oder so verändert werden, dass die gewünschte pharmazeutische Wirkung nicht eintritt ("first-pass"-Effekt). Grundsätzlich kommt daher eine parenterale (z.B. intravenöse, subcutane oder intramuskuläre) Verabreichung in Betracht. Vor allem in der Langzeittherapie mit dem Bedarf regelmässiger Injektion der Substanz - oft mehrmals täglich - ist der Patient grossen Belastungen ausgesetzt. Dies führt unter anderem zur Beeinträchtigung der Mitarbeit des Patienten bei der Einhaltung des Dosierungsschemas (Compliance). Daher ist eine Alternative zur parenteralen Verabreichung erforderlich.

Die Verabreichung mittels transdermaler Systeme, insbesondere mittels der ganz konventionellen transdermalen Pflaster, erlaubt allerdings nur die Verabreichung von in der Regel ungeladenen Substanzen mit einer Molekülgrösse bis zu bestimmten Grenzen. Grössere und/oder geladene Moleküle können die natürlichen Hautkanäle nicht oder nur unzureichend schnell durchdringen.

Aus diesem Grund ist sowohl in der EP-A-0,429,842 als auch in der WO-A-93/17754 jeweils ein transdermales Pflaster vorgeschlagen, welches eine Transfereinrichtung in Form einer Membran hat, die mit Nadeln versehen ist. Die Nadeln weisen in ihrem Inneren jeweils einen Kanal auf, der an seinem proximalen Ende mit dem Reservoir in Verbindung steht, in welchem die zu verabreichende Substanz gespeichert ist, und der an seinem distalen Ende eine Öffnung aufweist, durch die hindurch die Substanz austreten kann. Beim Aufbringen des Pflasters auf die Haut durchstechen die Nadeln die Haut und die Substanz kann durch die künstlichen Kanäle in den Nadeln aus dem Reservoir heraus dem Patienten verabreicht werden.

Grundsätzlich kann auf diese Weise erreicht werden, dass die Substanz nicht mehr durch die natürlichen Hautkanäle sondern durch die Kanäle in den Nadeln dem Patienten verabreicht wird. Dies ermöglicht grundsätzlich auch die Verabreichung von Substanzen, die Moleküle von einer Grösse aufweisen, die durch die natürlichen Hautkanäle (Talgdrüsen, Schweissdrüssen, Haarfollikel) eben nicht mehr verabreicht werden können. Darüberhinaus können auf diese Weise grundsätzlich auch hydrophile Substanzen wie die bereits angesprochenen Peptide oder Proteine leicht verabreicht werden, die sonst entweder gar nicht oder nur schwer durch das lipophile *stratum corneum* gelangen könnten.

Nachteilig an den in den beiden genannten Schutzrechten beschriebenen transdermalen Pflastern ist allerdings, dass die Nadeln vergleichsweise grosse äussere Dimensionen aufweisen. Bei dem Pflaster gemäss der EP-A-0,429,842 hat jede einzelne dieser Nadeln einen Durchmesser im Bereich von 50 µm bis 400 µm. Bei dem Pflaster gemäss der WO-A-93/17754 sind sogar Aussendurchmesser der Nadeln von 1 mm angegeben, wobei der Innendurchmesser (also der Durchmesser des Kanals) 500 µm beträgt.

Darüberhinaus weisen die in diesen beiden Schutzrechten beschriebenen Nadeln auch eine Länge von bis zu 2 mm (EP-A-0,429,842) und eine Verteilungsdichte

von 1 bis 15 Nadeln pro Quadratzentimeter auf bzw. eine Länge von 300 µm (WO-A-93/17754).

Bei beiden Pflastern sind aufgrund der grossen äusseren Dimensionen der einzelnen Nadeln und auch aufgrund ihrer Länge (die Nadeln können tiefer eindringen als nur durch das aus toten Zellen bestehende *stratum corneum* mit einer Dicke von 10-20 µm beim Menschen) allerdings doch nicht ganz unerhebliche Irritationen oder Reizungen der Haut möglich bzw. sogar zu erwarten. Darüberhinaus ist auch die Herstellung eines solchen Pflasters mit einer Vielzahl von einzelnen Nadeln sehr aufwendig und nicht für die Massenproduktion geeignet. Wird die Substanz mittels Iontophorese verabreicht, also mittels eines Stroms, der notwendigerweise ebenfalls durch die Haut fliesst, so muss aufgrund der relativ geringen Anzahl der Kanäle auch ein vergleichsweise starker Strom durch jeden einzelnen Kanal fliessen, um den Transport einer bestimmten Menge einer Substanz zu ermöglichen, d.h. die Stromdichte (Strom/Fläche) in den einzelnen Kanälen ist vergleichsweise hoch. Durch solche vergleichsweise hohen Stromdichten kann es ebenfalls zu Irritationen oder Reizungen der Haut kommen.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein transdermales System vorzuschlagen, welches die vorstehenden Nachteile nicht aufweist, welches also die Verabreichung einer bestimmten Menge einer Substanz ermöglicht - egal, ob die Verabreichung nun mittels Iontophorese erfolgt oder nicht - und welches dabei Irritationen oder Reizungen der Haut möglichst vollständig vermeidet. Darüberhinaus soll das transdermale System in grosser Stückzahl (Massenproduktion) kostengünstig herstellbar sein.

Erfindungsgemäss wird daher ein transdermales System vorgeschlagen, bei welchem die Transfereinrichtung, die sowohl mit dem Reservoir der zu verabreichenden Substanz als auch mit der Haut in Verbindung steht, eine Substratplatte umfasst, deren Porosität bis zu etwa 30 % beträgt. Die genannte Porosität der Platte ermöglicht einerseits, dass eine bestimmte Menge einer Substanz auch wirklich durch die Kanäle hindurch gelangt und somit verabreicht

werden kann, andererseits können die Abmessungen der Kanäle so gering gehalten werden, dass durch das Durchdringen der äusseren Hautschicht entweder gar keine oder nur in ausgesprochen geringem Masse Irritationen oder Reizungen der Haut auftreten. Solche Substratplatten mit einer sehr grossen Anzahl von einzelnen Kanälen pro Flächeneinheit (im Falle von Nadeln beispielsweise zweitausendfünfhundert Kanäle pro Quadratzentimeter), sind auf einfache Weise mittels bekannter mikromechanischer Herstellungsverfahren, wie z.B. der Photolithographie, der Röntgen- oder der Elektronenstrahllithographie vorzugsweise monolithisch herstellbar, so dass auch die Herstellung solcher äusserst kleinen Strukturen mit keinerlei technischen Schwierigkeiten bzw. mit keinerlei besonderem Aufwand verbunden ist. Darüberhinaus erlauben derartige Herstellungsverfahren auch die Herstellung von ausgesprochen scharfrandigen Strukturen, sodass nur sehr wenig Druck erforderlich ist, um die äusserste Hautschicht zu durchdringen, was dazu führt, dass der Patient beim Aufbringen des transdermalen Systems keinerlei Schmerz empfindet.

Insbesondere für den Fall, dass die Verabreichung mit Hilfe eines elektrischen Felds (z.B. iontophoretisch) erfolgt, ist die Substratplatte als schlecht leitfähige bzw. als im wesentlichen nichtleitende Substratplatte (dies kann im Prinzip auch ein von einer Isolationsschicht oder einer Schicht zur Verbesserung der Hautverträglichkeit umgebenes leitfähiges Substrat sein) ausgebildet. Sofern dies nicht der Fall ist, kann die Substratplatte auch aus einem leitfähigen Material bestehen.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemässen transdermalen Systems, insbesondere solche, die die Geometrie und die Verteilung der Durchtrittsöffnungen über die Substratplatte betreffen (Nadeln, Rippen, etc.) sowie deren Anordnung, Dimensionen und Abmessungen, ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Bedingt durch die relativ hohe Porosität (Verhältnis der offenen, für den Substanztransport in und durch die Epidermis zur Verfügung stehenden Fläche zur Gesamtfläche der Substratplatte) wird der elektrische und der Permeationswiderstand im Vergleich mit intaktem *stratum corneum* wesentlich

verringert. Während der elektrische Widerstand einer einen Quadratzentimeter grossen Hautfläche im Bereich von einigen $10^3\Omega$ bis zu einigen $10^4\Omega$ liegt, kann der entsprechende Widerstand für eine gleich grosse Substratplatte mit einer Porosität von 3 % etwa 50-100Ω betragen. Die Menge transportierte Substanzmoleküle ist proportional zu der während der Verabreichung transportierten Ladungsmenge, für eine fest vorgegebene Applikationszeit also proportional zur Stromstärke. Aufgrund des geringeren elektrischen Widerstands kann diese Stromstärke jedoch mit einer wesentlich geringeren Spannung erzeugt werden, ausserdem ist bei gleicher Stromstärke die elektrische Verlustwärme wesentlich verringert. Somit kann entweder bei gleicher Verlustwärme ein höherer Strom fliessen, was einer grösseren Menge an transportierter Substanz entspricht, oder es entsteht bei gleichem Strom eine entsprechend geringere Verlustwärme, was keine oder zumindest eine deutlich geringere Irritation oder Reizung der Haut zur Folge hat. Darüberhinaus ist es auch unmittelbar einleuchtend, dass die hohe Porosität auch die Herstellung von transdermalen Systemen (z.B. Pflastern) mit einer vergleichsweise geringen Fläche gestattet, die es dennoch ermöglichen eine ausreichende Menge einer Substanz zu verabreichen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen, zum Teil stark schematisiert:

Fig. 1 ein Ausschnitt eines Ausführungsbeipiels des erfindungsgemässen transdermalen Systems mit den wesentlichen Teilen,

Fig. 2 eine perspektivische Darstellung eines Ausschnitts der Substratplatte der Fig. 1,

Fig. 3 eine Aufsicht auf ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Substratplatte des erfindungsgemässen transdermalen Systems mit einer über die Fläche der Substratplatte variierenden Verteilungsdichte der Durchtrittsöffnungen,

Fig. 4 eine Aufsicht auf ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Substratplatte des erfindungsgemässen transdermalen Systems mit einer ebenfalls über die

Fläche der Substratplatte variierenden Verteilungsdichte der Durchtrittsöffnungen,

Fig. 5 eine Aufsicht auf ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Substratplatte des erfindungsgemässen transdermalen Systems,

Fig. 6 und
Fig. 7 jeweils einen Ausschnitt aus einem Ausführungsbeispiel einer Substratplatte mit stark vergrössert dargestellten Kanälen und Rippen,

Fig. 8 eine Aufsicht auf ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Substratplatte mit zick-zack-förmiger Anordnung der Durchtrittsöffnungen,

Fig. 9 eine Aufsicht auf ein weiteres Ausführungsbeispiel einer Substratplatte mit periodisch wiederkehrenden Strukturen in Form von Kreuzen,

Fig. 10 eine Ansicht eines Ausschnitts eines weiteren Ausführungsbeispiels einer Substratplatte mit krummlinig verlaufenden Durchtrittsöffnungen,

Fig. 11 eine Ansicht eines Ausschnitts eines weiteren Ausführungsbeispiels einer Substratplatte mit höhenversetzt angeordneten Schneiden

und

Fig. 12 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels einer zweiteiligen Substratplatte.

In dem in Fig. 1 gezeigten Ausschnitt eines Ausführungsbeipiels des erfindungsgemässen transdermalen Systems sind aus Gründen der guten Übersichtlichkeit nur sehr wesentliche Teile des Systems sehr stark vergrössert dargestellt. Das transdermale System 1 umfasst eine erste Elektrode 10 (auf die Darstellung der entsprechenden Gegenelektrode ist verzichtet worden, da nur ein Ausschnitt dargestellt ist), ein Reservoir 11, in welchem die zu verabreichende

pharmazeutisch wirksame Substanz gespeichert ist, sowie eine als Transfereinrichtung wirkende Substratplatte 12, welche mit Hilfe von proximalen Durchtrittsöffnungen 120 mit dem Reservoir 11 verbunden ist, und welche Kanäle 121 aufweist, die in distale Durchtrittsöffnungen 122 münden, sodass das Reservoir 11 nach dem Aufbringen des transdermalen Systems mit der Haut 2 eines Patienten in Verbindung steht.

Die Haut 2 des Patienten ist hier sehr stark vereinfacht dargestellt, nämlich durch eine äussere Schicht von toten Hautzellen, das *stratum corneum* 20, und durch eine darunter liegende Epidermisschicht 21, aus der immer wieder Zellen in das *stratum corneum* 20 nachwachsen, da dessen Zellen mit der Zeit abgestossen werden und erneuert werden müssen. Auf die Darstellung weiterer Einzelheiten der Haut ist aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit verzichtet worden.

Die Substratplatte 12 weist auf ihrer der Haut zugewandten Seite (dies ist in Fig. 1 die Unterseite) viele einzelne ganz feine Nadeln 123 auf. Diese sehr feinen Nadeln sind in Fig. 1 und auch in Fig. 2 der besseren Deutlichkeit halber sehr stark übertrieben gezeichnet. In Wirklichkeit handelt es sich bei diesen Nadeln 123 um extrem feine und spitze einzelne Nadeln. In jeder dieser feinen Nadeln 123 verläuft ein separater Kanal 121, der die jeweilige proximale Durchtrittsöffnung 120 mit der jeweiligen distalen Durchtrittsöffnung 122 verbindet. Um den sogenannten Betriebszustand herzustellen, wird ein solches transdermales System auf der Haut 2 fixiert. Die Länge der einzelnen Nadeln 123 ist so bemessen, dass beim Aufdrücken des Systems (z.B. eines Pflasters) auf die Haut 2 die einzelnen Nadeln 123 das *stratum corneum* 20 ganz oder teilweise durchstossen, die darunter liegende Epidermisschicht 21 aber weitgehend oder sogar völlig unbeeiflusst bleibt. Dies hat den Effekt, dass auf diese Weise künstliche Kanäle in und durch das lipophile *stratum corneum* 20 geschaffen werden, durch welche die Substanz, auch wenn es eine hydrophile Substanz ist oder eine Substanz mit sehr grossen und/oder geladenen Molekülen, insbesondere auch Proteine oder Peptide, aus dem Reservoir 11 dem Patienten verabreicht werden können. Beim Aufbringen des Systems empfindet der Patient aufgrund der kleinen Länge der Nadeln 123, auf die weiter unten noch

eingegangen wird, keinerlei Schmerz. Daher kann die Verabreichung als ein im wesentlichen nicht-invasives Verabreichungsverfahren bezeichnet werden.

Die Substanz kann nun aus dem Reservoir 11 durch die proximale Durchtrittsöffnung 120 in der Substratplatte 12 durch den Kanal 121 und durch die distale Durchtrittsöffnung 122 der jeweiligen Nadel 123 hindurch dem Patienten verabreicht werden. Dies kann entweder passiv erfolgen, also durch Diffusion der Substanz aus dem Reservoir 11 in die Haut des Patienten, oder aber beispielsweise auch mittels Elektrophorese gefördert werden, also mit Hilfe eines elektrischen Feldes bzw. mittels eines elektrischen Stroms. Dieser Strom fliesst von der ersten Elektrode 10 durch die Haut zur entsprechenden (in Fig. 1 nicht dargestellten) Gegenelektrode. Diese kann beispielsweise so angeordnet sein, dass sie das transdermale System quasi ringförmig umgibt, ähnlich wie dies für die entsprechende Gegenelektrode in der WO-A-93/17754 beschrieben ist.

Die Substanz selbst kann dabei elektrisch geladen (ionisch) sein oder auch nicht. Bei elektrisch geladenen Substanzen ist unmittelbar einleuchtend, dass diese durch die aufgrund des elektrischen Felds zwischen den Elektroden auf sie wirkende Kraft in und durch die Haut transportiert werden. Bei elektrisch neutralen Substanzen erfolgt der Transport mittels Elektroosmose.

Bei einem transdermalen System wie es oben beschrieben ist beträgt die Porosität, also das Verhältnis der Fläche aller distalen Durchtrittsöffnungen 122 zu der Gesamtfläche des Substratplatte 12, bis zu etwa 30 %. Eine solche Porosität ermöglicht auch bei einer passiven Verabreichung den Transport einer grösseren Menge der Substanz, weil die effektive Fläche, durch welche die Substanz der Haut zugeführt wird, deutlich grösser ist als bei den konventionellen transdermalen Systemen. Soweit es die Realisierung mittels der einzelnen Nadeln betrifft, kann beispielsweise eine Anzahl von etwa zweitausendfünfhundert distalen Durchtrittsöffnungen 122 pro Quadratzentimeter auf der Subatratplatte vorgesehen sein. Die einzelnen Nadeln 123 können dabei eine länge L_N bis etwa 1000 µm, vorzugsweise etwa 1-500 µm, aufweisen, die Gesamtlänge L_K der Kanäle 121 in den einzelnen Nadeln 123 kann bis etwa

3000µm betragen, vorzugsweise etwa 10 - 1000 µm, der Durchmesser etwa 0.03µm bis etwa 300 µm, vorzugsweise etwa 0.1 - 100 µm. Die Substratplatte kann beispielsweise aus einem Isolator oder einem Halbleiter hergestellt sein, vorzugsweise aus Silizium, Keramik, Glas oder einem Polymer (bei Verabreichung ohne elektrisches Feld auch aus einem elektrisch leitenden Material). Der wirksame elektrische Gesamtwiderstand wird somit im wesentlichen von der Substanz bzw., da diese typischerweise gelöst ist, von der entsprechenden Lösung bestimmt. Ein typischer Wert für den elektrischen Gesamtwiderstand liegt dabei im Bereich von etwa 50-100 Ω. Dieser Wert liegt deutlich unterhalb des Wertes des elektrischen Widerstands, den die natürlichen Kanäle des *stratum corneum* aufweisen und der typischerweise im Bereich von einigen 10^3 Ω bis einigen 10^4 Ω liegt. Aufgrund des geringeren Widerstands kann die gleiche Stromstärke mit einer wesentlich geringeren Spannung erreicht werden und es ist bei gleicher Stromstärke die Verlustwärme wesentlich geringer. Auf diese Weise kann eine Reizung oder Irritation der Haut, die bei höheren Widerständen auftreten kann (durch stärkere Erwärmung des Gewebes), gänzlich vermieden oder zumindest auf ein sehr geringes Mass reduziert werden. Bei gleicher Verlustwärme ist eine höhere Stromstärke möglich, wodurch mehr Substanz transportiert werden kann. Wegen der geringeren Widerstände können tatsächlich höhere Ströme zum Einsatz kommen, ohne dass es zu solchen Reizungen oder Irritationen der Haut kommt, sodass es möglich ist, deutlich grössere Mengen einer Substanz zu verabreichen als mit konventionellen transdermalen Pflastern. Darüberhinaus ändert sich der Widerstand in den "künstlichen" Kanälen über die Zeit betrachtet auch nicht wie dies bei einer Verabreichung durch die natürlichen Hautkanäle des *stratum corneum* hindurch hingegen durchaus üblich ist, sodass bei Verwendung des erfindungsgemässen transdermalen Systems auch die Menge der zu verabreichenden Substanz wesentlich genauer gesteuert werden kann. Auch Kontaktimpedanzen, die zwischen dem Pflaster und der Haut auftreten können, werden durch das erfindungsgemässe transdermale Pflaster vermieden. Weiterhin wird durch die Abkürzung der natürlichen Permeationswege die Ansprechzeit, d.h. die Zeitspanne zwischen dem Anbringen des Pflasters und dem Erreichen eines stationären Zustands penetrierender Moleküle, wesentlich verkürzt.

Weitere Ausführungsbeispiele oder auch Weiterbildungen der Substratplatte 12 sind in Fig. 3 und Fig. 4 zu erkennen, wobei die Aufsicht jeweils von der Seite des Reservoirs aus dargestellt ist. Bei diesen beiden Ausführungsbeispielen ist die Verteilungsdichte der proximalen Durchtrittsöffnungen 120 (und damit auch die Verteilung der Kanäle 121 und der Nadeln 123 sowie der distalen Durchtrittsöffnungen 122 auf der der Haut zugewandten Seite der Substratplatte 12) über die gesamte Fläche nicht homogen, sie variiert also. Zwei solcher Varianten sind in Fig. 3 und Fig. 4 dargestellt. Aufgrund der Tatsache, dass Ströme praktisch nur durch die einzelnen Kanäle hindurch fliessen, ist es - mittels einer Variation der Verteilungsdichte der proximalen Durchtrittsöffnungen 120 über die Fläche der Substratplatte 12 - möglich, eine entsprechende Gestalt der Elektrode quasi zu simulieren. Im Falle des Ausführungsbeispiels in Fig. 3 ist dies ein "Rechteck im Rechteck", im Falle der Fig. 4 ist die simulierte Elektrode kreisförmig.

Allerdings ist es keinesfalls zwingend, dass die Porosität der Substratplatte durch einzelne diskrete Durchtrittsöffnungen (Nadeln) realisiert wird. Es sind auch durchaus andere Strukturen denkbar, wie insbesondere aus Fig. 5 hervorgeht. Dort ist zu erkennen, dass die Durchtrittsöffnungen (hier sind wieder die proximalen Durchtrittöffnungen 120a einer Substratplatte 12a dargestellt) im wesentlichen geradlinig ausgebildet sind. Die distalen Durchtrittsöffnungen auf der der Haut zugewandten Seite der Substratplatte 12a sind dann als im wesentlichen geradlinig verlaufende Rippen mit jeweils extrem feinen Schneiden, die in das *stratum corneum* eindringen, ausgebildet. Die jeweilige distale Durchtrittsöffnung erstreckt sich dabei im wesentlichen über die gesamte Länge der jeweiligen Rippe.

In Fig. 6 und Fig. 7 ist ein Ausschnitt aus einer Substratplatte dargestellt, aus welchem solche Rippen 123a sehr stark vergrössert zu erkennen sind. Man erkennt, dass die einzelnen Rippen 123a jeweils zwei scharfkantige Schneiden 124a und 125a umfassen. Der Kanal 121a weist im einen Fall (Fig. 6) über seine Länge konstante Abmessungen auf, im anderen Fall läuft er konisch auf die Schneiden hin zu (Fig. 7).

Die einzelnen proximalen Durchtrittsöffnungen (und entsprechend die Rippen mit ihren Schneiden auf der distalen Seite der Substratplatte) können auch in Form einer Zick-Zack-Linie 120b ausgebildet sein, wie dies in Fig. 8 dargestellt ist, oder auch in Form von periodisch immer wieder auftretenden anderen Mustern wie z.B. in Form von Kreuzen 120c, wie sie in Fig. 9 dargestellt sind. Darüberhinaus können die einzelnen proximalen Durchtrittsöffnungen 120d auch krummlinig verlaufen, wie ausschnittsweise in Fig. 10 gezeigt ist, entsprechend verlaufen auch die Schneiden 124d und 125d auf der distalen Seite der Substratplatte.

Darüberhinaus ist in Fig. 11 noch eine Variante gezeigt, bei der die Schneiden 124e und 125e quasi höhenversetzt sind. Dadurch wird erreicht, dass die Schneide 125e, die zuerst mit der Haut in Kontakt kommt, das *stratum corneum* quasi "aufschneidet" und die zweite Schneide 124e anschliessend in diesen Schnitt hinein nachfolgt, sodass vermieden wird, dass Gewebe zwischen die sehr scharfen Schneiden gelangen kann und so die distale Durchtrittsöffnung 122e verstopfen kann. Diese Gefahr ist zwar auch bei nicht höhenversetzten Schneiden gering, wird aber durch diese Massnahme noch weiter verringert.

In Fig. 12 ist schliesslich noch eine Variante dargestellt, bei der die Substratplatte zwei Teile 12f und 12g umfasst. Diese Variante einer Substratplatte ist insofern von Vorteil als beispielsweise das Teil 12g als sehr dünnes Plättchen ausgebildet sein kann, welches im Bereich der Nadeln oder Rippen bzw. Schneiden eine ausreichende Steifigkeit aufweist, um in das *stratum corneum* einzudringen, andererseits eine gewisse Flexibilität aufweist, um kleinen Verformungen der Haut beim Aufbringen des transdermalen Systems zu einem gewissen Teil nachgeben zu können. Solche Plättchen können speziell aus einem sehr hautverträglichen Material hergestellt sein.

Herstellbar sind sämtliche beschriebenen transdermalen Systeme mit ihren extrem feinen Strukturen der Substratplatte beispielsweise mittels bekannter mikromechanischer Methoden wie der Photo-, der Elektronenstrahl- oder der Röntgenstrahllitographie, mittels galvanischer Formung und mittels Kunststoffgiessverfahren, mittels Ätz- und Abformungsprozessen oder mittels

Laserbearbeitung. Auch können die vorstehend beschriebenen transdermalen Systeme nicht nur zum Verabreichen einer Substanz aus einem Reservoir eingesetzt werden, sondern es können mittels des erfindungsgemässen transdermalen Systems auch bestimmte in der Haut vorkommende Substanzen aus der Haut heraus transportiert werden (umgekehrter Prozess), was insbesondere zu Analyse- oder Diagnosezwecken sehr nützlich sein kann, da auf diese Weise auf das Vorhandensein oder auf eine bestimmte vorhandene Mengen einer bestimmten Substanz in der Haut geschlossen werden kann, und dies wiederum weitere Rückschlüsse erlaubt.

Patentansprüche

1. Transdermales System (1) zum Transport einer Substanz durch die Haut (2), mit einem Reservoir (11), in welchem die zu transportierende Substanz gespeichert ist und mit einer Transfereinrichtung, welche im Betriebszustand sowohl mit dem Reservoir (11) als auch mit der Haut mittels Durchtrittsöffnungen in Verbindung steht, dadurch gekennzeichnet, dass die Transfereinrichtung eine Substratplatte (12,12a,12b) umfasst, deren Porosität bis zu etwa 30 % beträgt.

2. Transdermales System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Substratplatte (12,12a,12b) schlecht leitfähig oder im wesentlichen nicht leitfähig ist.

3. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass auf der der Haut (2) zugewandten Fläche der Substratplatte (12a,12b) mindestens eine Rippe mit Schneiden ausgebildet ist, in welcher Rippe ein Kanal verläuft, dessen Durchtrittsöffnungen (120a,120b) am proximalen Ende mit dem Reservoir und am distalen Ende mit der Haut in Verbindung stehen und welche Rippe am distalen Ende eine Durchtrittsöffnung aufweist, wobei sich die distale Durchtrittsöffnung im wesentlichen über die gesamte Länge der Rippe erstreckt.

4. Transdermales System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Rippe im wesentlichen geradlinig ausgebildet ist.

5. Transdermales System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Rippe mit ihren Schneiden zick-zack-förmig ausgebildet ist.

6. Transdermales System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Rippe mit ihren Schneiden krummlinig ausgebildet ist.

7. Transdermales System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vielzahl von periodisch wiederkehrenden Strukturen auf der der Haut

zugewandten Fläche der Substratplatte vorgesehen sind, wobei jede einzelne Struktur Rippen mit Schneiden umfasst.

8. Transdermales System nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Schneiden der Rippen höhenversetzt angeordnet sind.

9. Transdermales System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass auf der der Haut zugewandten Fläche der Substratplatte eine Vielzahl von Nadeln (123) ausgebildet sind, in denen jeweils ein Kanal (121) verläuft, dessen Durchtrittsöffnungen (120,122) am proximalen Ende mit dem Reservoir und am distalen Ende mit der Haut in Verbindung stehen.

10. Transdermales System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadeln (123) an ihrem distalen Ende konisch zulaufend ausgebildet sind.

11. Transdermales System nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Nadeln (123) eine Länge (L_N) von bis zu etwa 1000 µm, insbesondere etwa 1 µm bis 500 µm, aufweisen, und dass der durch die jeweiligen Nadeln verlaufende Kanal eine Gesamtlänge (L_K) von etwa 1 µm bis etwa 3000 µm aufweist, insbesondere von etwa 10 µm bis 1000 µm, und einen Durchmesser von etwa 0.03 µm bis etwa 300 µm, insbesondere etwa 0.1 µm bis 100 µm.

12. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es Elektroden (10) umfasst, die so angeordnet sind, dass sie einen vom Reservoir durch die Durchtrittsöffnungen bzw. die Kanäle hindurch verlaufenden elektrischen Strom erzeugen, welcher die Substanz aus dem Reservoir durch die Durchtrittsöffnungen (120,122) bzw. durch die Kanäle (121) hindurch in die Haut (2) transportiert.

13. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Verteilungsdichte der Nadeln

(123) bzw. der Rippen auf der der Haut zugewandten Fläche der Substratplatte (12) variiert.

14. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Substratplatte (12,12a,12b) mittels einer mikromechanischen Herstellungsmethode wie beispielsweise der Photolithographie, der Röntgen- oder der Elektronenstrahllithographie vorzugsweise monolithisch hergestellt ist.

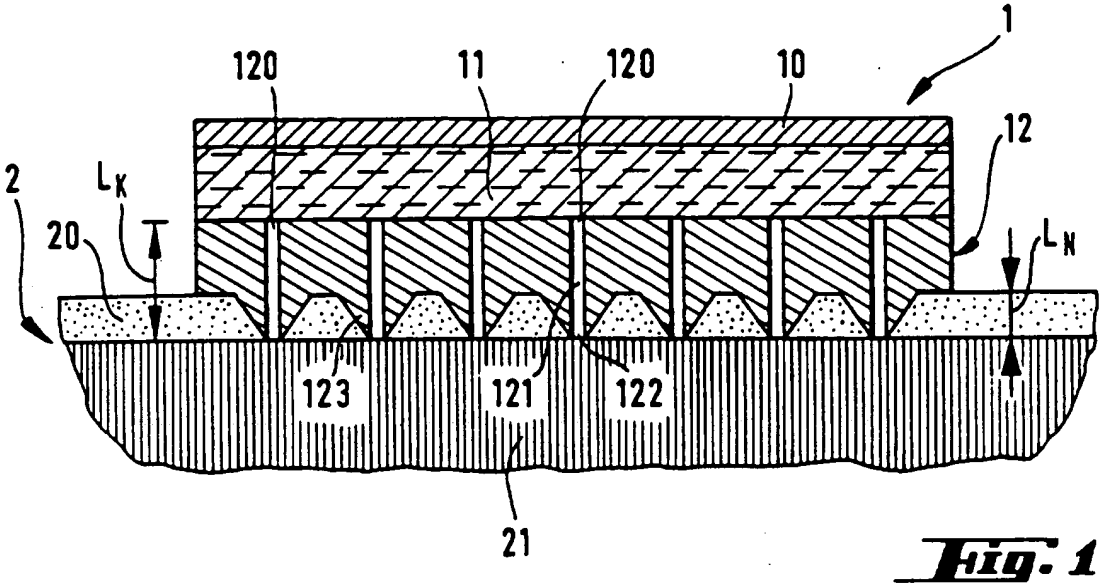

1
120
11
120
10
12
2
L_K
20
L_N
123
121
122
21

Fig. 1

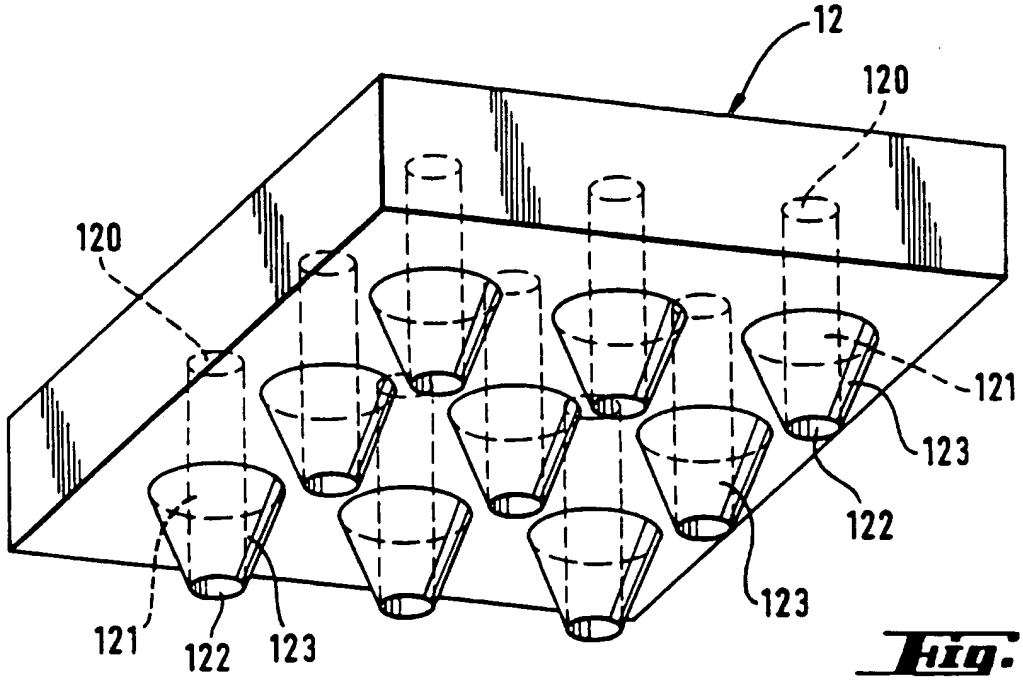

12
120
120
121
123
122
123
121
122
123

Fig. 2

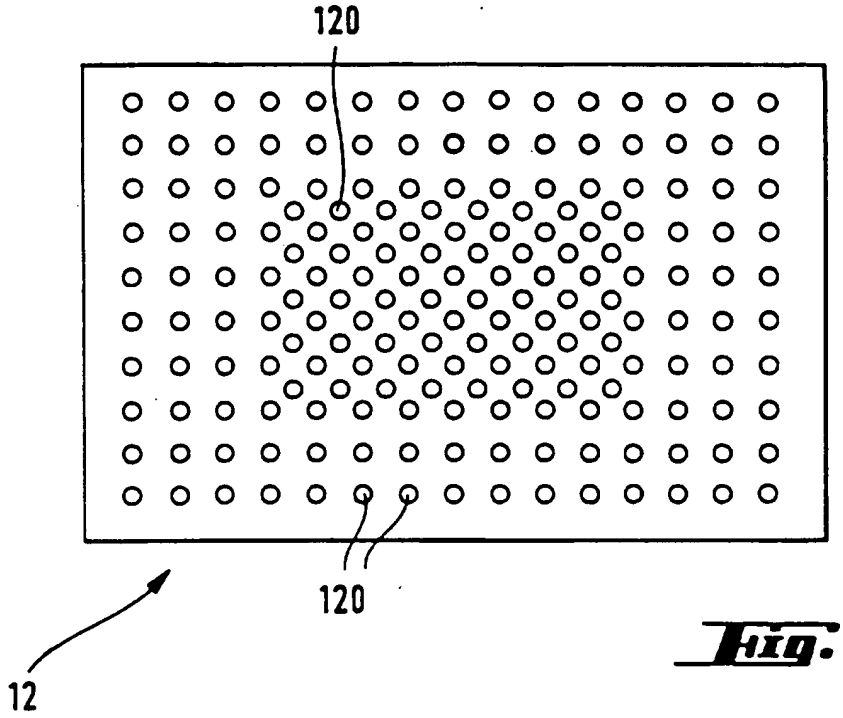


Fig. 3

Fig. 4

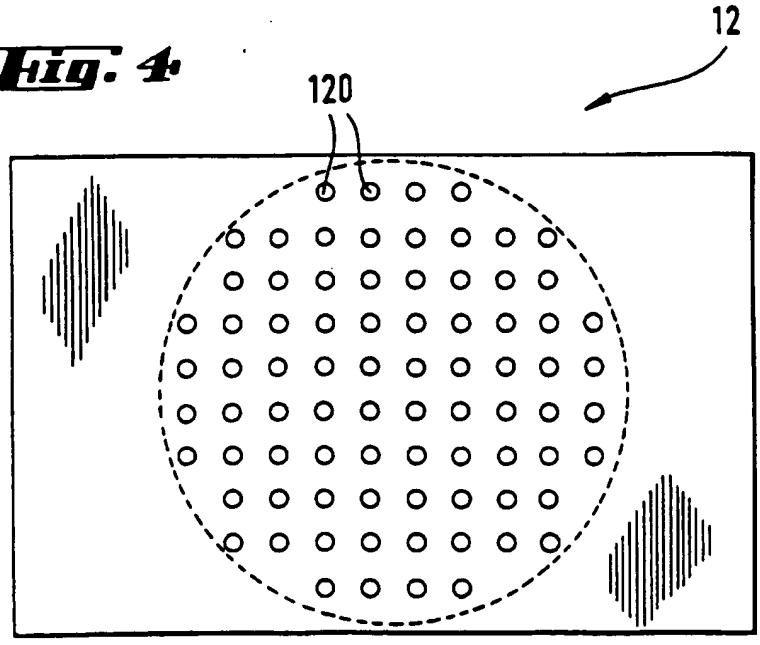
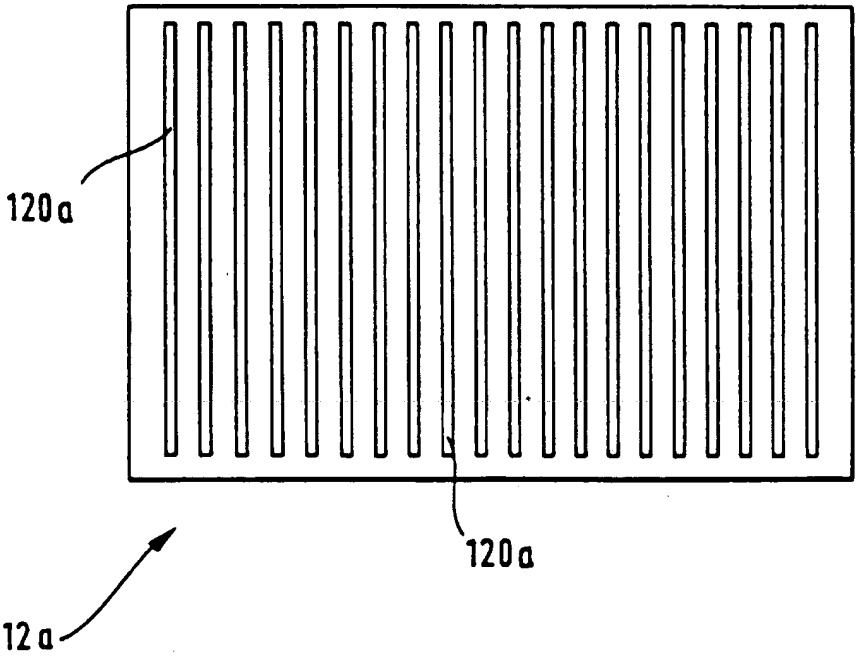


Fig. 5



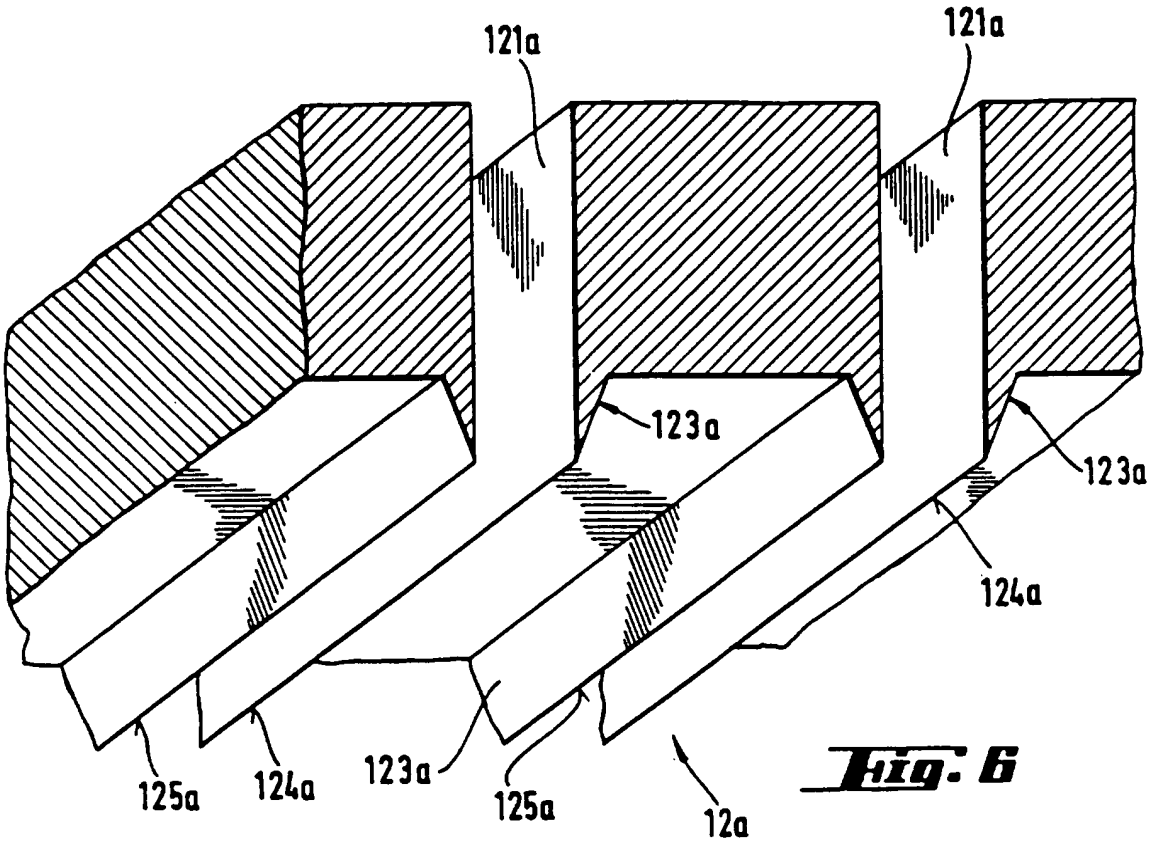

121a
121a
123a
123a
124a
125a
124a
123a
125a
12a

Fig. 6

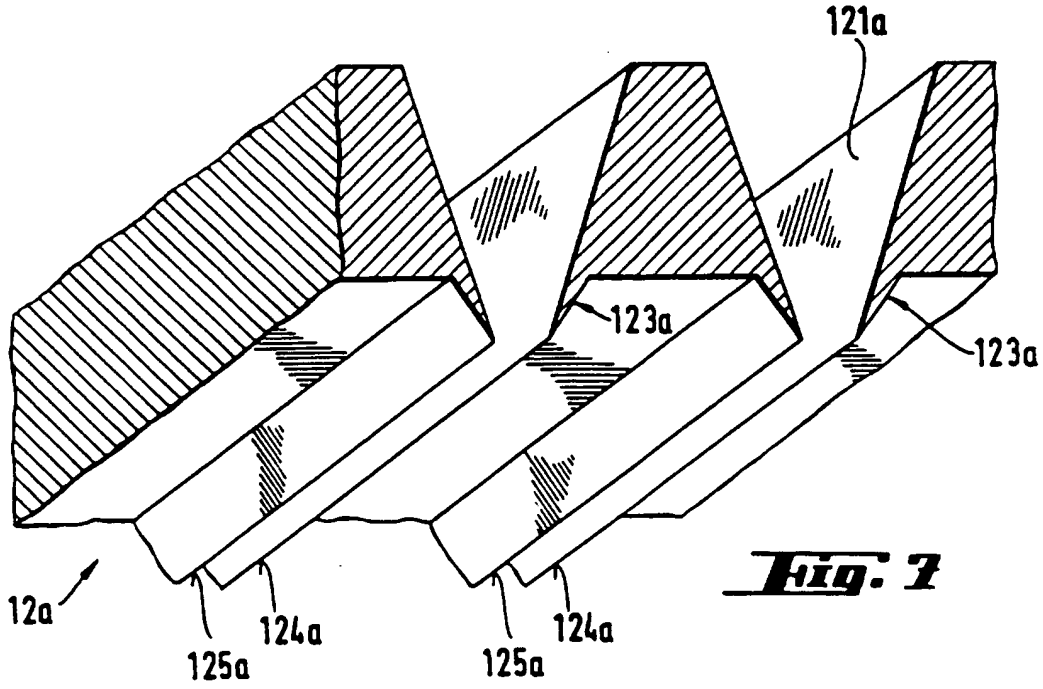

121a
123a
123a
12a
124a
125a
124a
125a

Fig. 7

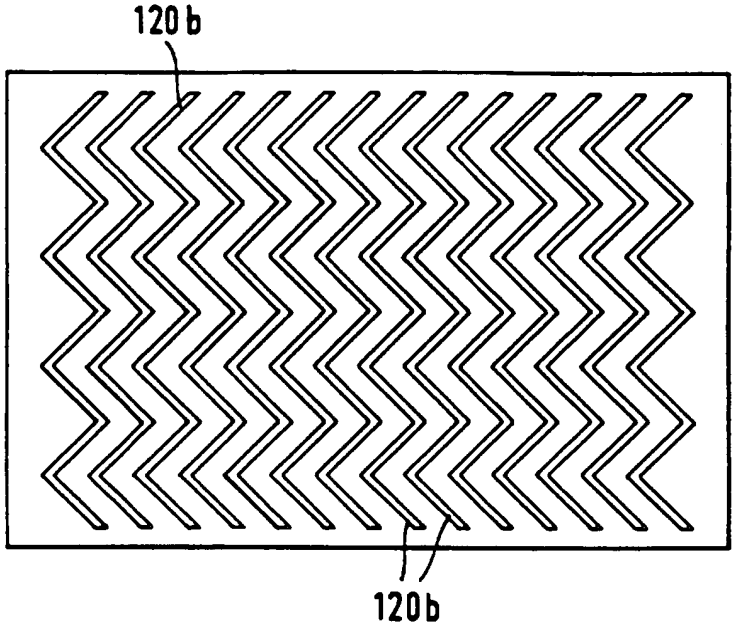


Fig. 8

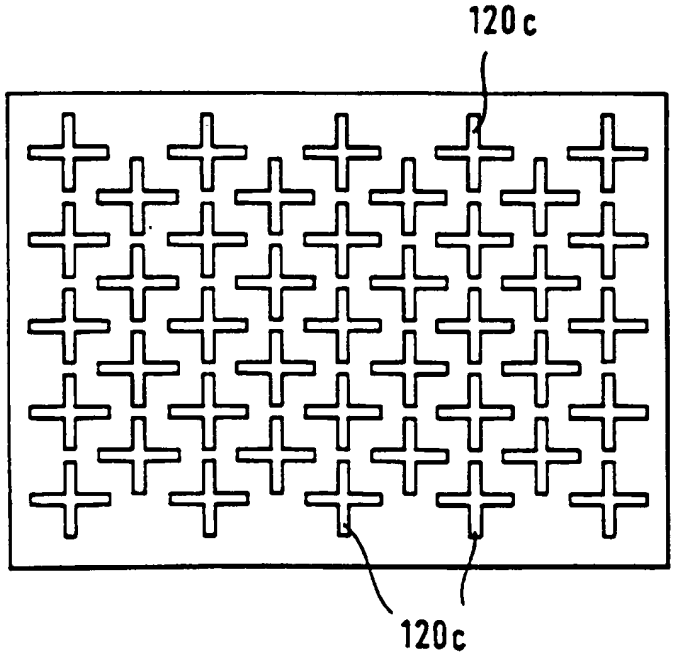


Fig. 9

Fig. 10

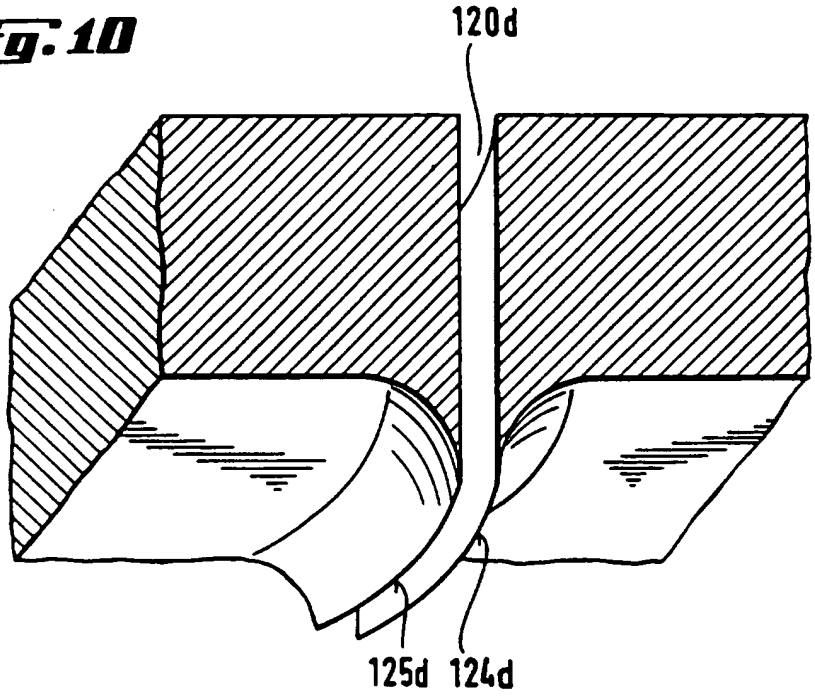


Fig. 11

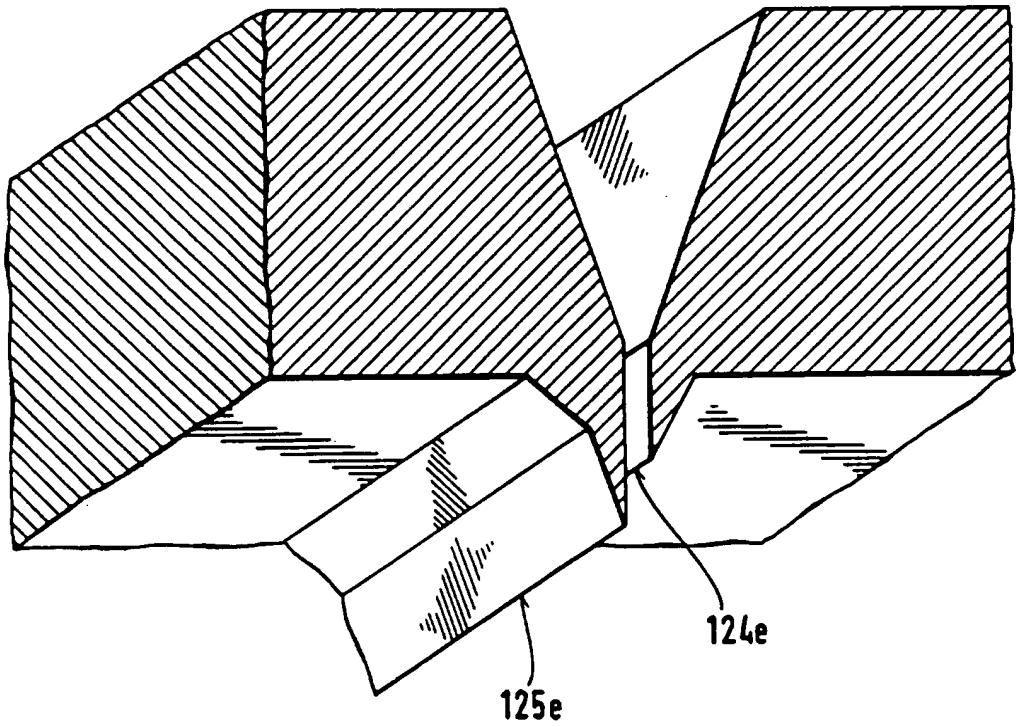
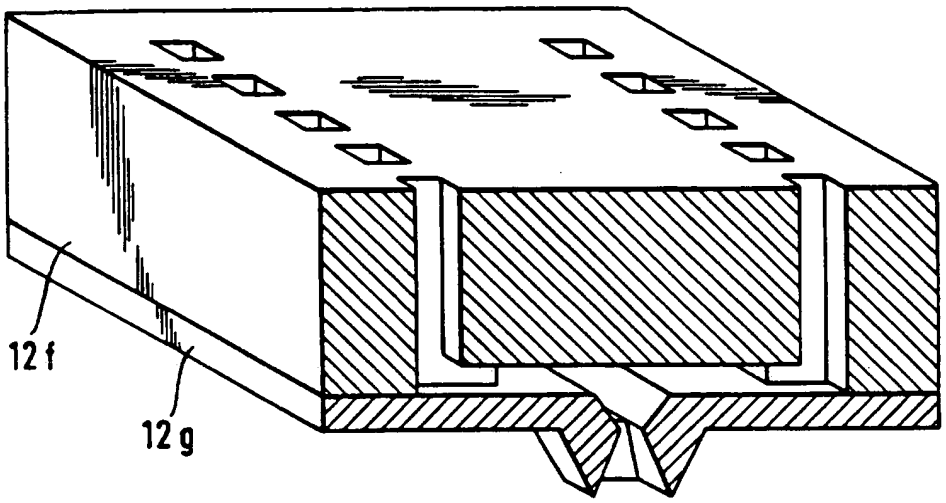


Fig. 12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna· ·l Application No
PCT/EP 95/04660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 17754 (ELAN MEDICAL TECHNOLOGIES) 16 September 1993 cited in the application see page 2, line 33 - page 10, line 15; figures	1-4,7-13
A	EP,A,0 417 290 (KAIHATSU KENKYUJO) 20 March 1991 see page 3, column 4, line 46 - page 6, column 10, line 57; figures	1-3,5,7, 8
A	EP,A,0 429 842 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 5 June 1991 cited in the application see page 4, line 48 - page 6, line 18; figures	1-3,7-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 March 1996	04.04.96

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Rakotondrajaona, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,89 06989 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 10 August 1989 see page 26, line 6 - page 27, line 16; figures 7,8	1-4
A	US,A,3 315 665 (MAC LEOD) 25 April 1967 see column 3, line 28 - column 7, line 50; figures	1-6,12
A	WO,A,92 10234 (LIFSCHITZ) 25 June 1992 see page 4, line 10 - page 7, line 25; figures	1,12

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.rmation on patent family members

Interna al Application No
PCT/EP 95/04660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9317754	16-09-93	US-A-	5279544	18-01-94
		EP-A-	0630276	28-12-94
		JP-T-	7508427	21-09-95
		ZA-A-	9301775	30-09-93
EP-A-0417290	20-03-91	JP-A-	2309973	25-12-90
		JP-A-	3012173	21-01-91
		JP-A-	2218375	31-08-90
		AU-B-	628419	17-09-92
		AU-B-	4480089	14-05-90
		WO-A-	9004434	03-05-90
EP-A-0429842	05-06-91	EP-A-	0509122	21-10-92
		JP-A-	3151982	28-06-91
		JP-B-	6014980	02-03-94
		US-A-	5250023	05-10-93
		CA-A,C	2041250	23-11-91
WO-A-8906989	10-08-89	AT-T-	129909	15-11-95
		AU-B-	639888	12-08-93
		AU-B-	3183889	25-08-89
		DE-D-	68924716	14-12-95
		EP-A-	0326398	02-08-89
		EP-A-	0673622	27-09-95
		IE-B-	63406	19-04-95
		JP-T-	4502561	14-05-92
		PT-B-	89560	31-05-95
		US-A-	5279543	18-01-94
		US-A-	5362307	08-11-94
US-A-3315665	25-04-67	NONE		
WO-A-9210234	25-06-92	US-A-	5156591	20-10-92
		AU-B-	642112	07-10-93
		AU-B-	9058791	08-07-92
		EP-A-	0516783	09-12-92
		JP-T-	5504711	22-07-93
		NZ-A-	240875	27-04-94
		US-A-	5279544	18-01-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interne[s] Aktenzeichen
PCT/EP 95/04660

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61N1/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,93 17754 (ELAN MEDICAL TECHNOLOGIES) 16.September 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 33 - Seite 10, Zeile 15; Abbildungen ---	1-4,7-13
A	EP,A,0 417 290 (KAIHATSU KENKYUJO) 20.März 1991 siehe Seite 3, Spalte 4, Zeile 46 - Seite 6, Spalte 10, Zeile 57; Abbildungen ---	1-3,5,7, 8
A	EP,A,0 429 842 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 5.Juni 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 48 - Seite 6, Zeile 18; Abbildungen ---	1-3,7-11

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20.März 1996	04. 04. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Rakotondrajaona, C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. les Aktenzeichen
PCT/EP 95/04660

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,89 06989 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 10.August 1989 siehe Seite 26, Zeile 6 - Seite 27, Zeile 16; Abbildungen 7,8 ---	1-4
A	US,A,3 315 665 (MAC LEOD) 25.April 1967 siehe Spalte 3, Zeile 28 - Spalte 7, Zeile 50; Abbildungen ---	1-6,12
A	WO,A,92 10234 (LIFSCHITZ) 25.Juni 1992 siehe Seite 4, Zeile 10 - Seite 7, Zeile 25; Abbildungen -----	1,12

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Interne Aktenzeichen
PCT/EP 95/04660

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9317754	16-09-93	US-A-	5279544	18-01-94
		EP-A-	0630276	28-12-94
		JP-T-	7508427	21-09-95
		ZA-A-	9301775	30-09-93
EP-A-0417290	20-03-91	JP-A-	2309973	25-12-90
		JP-A-	3012173	21-01-91
		JP-A-	2218375	31-08-90
		AU-B-	628419	17-09-92
		AU-B-	4480089	14-05-90
		WO-A-	9004434	03-05-90
EP-A-0429842	05-06-91	EP-A-	0509122	21-10-92
		JP-A-	3151982	28-06-91
		JP-B-	6014980	02-03-94
		US-A-	5250023	05-10-93
		CA-A,C	2041250	23-11-91
WO-A-8906989	10-08-89	AT-T-	129909	15-11-95
		AU-B-	639888	12-08-93
		AU-B-	3183889	25-08-89
		DE-D-	68924716	14-12-95
		EP-A-	0326398	02-08-89
		EP-A-	0673622	27-09-95
		IE-B-	63406	19-04-95
		JP-T-	4502561	14-05-92
		PT-B-	89560	31-05-95
		US-A-	5279543	18-01-94
		US-A-	5362307	08-11-94
US-A-3315665	25-04-67	KEINE		
WO-A-9210234	25-06-92	US-A-	5156591	20-10-92
		AU-B-	642112	07-10-93
		AU-B-	9058791	08-07-92
		EP-A-	0516783	09-12-92
		JP-T-	5504711	22-07-93
		NZ-A-	240875	27-04-94
		US-A-	5279544	18-01-94